第29章
Antipsychotic agents and Lithium

1

§ THE CLASSIFICATION OF PSYCHOTROPIC DRUGS

- Psychotropics
  - 會影響心情 (mood) 及精神機能，而改變心神 (mind turning)
- 依臨床使用分類如下:
  - 1. Antipsychotics (neuroleptics)
  - 2. Lithium & Other mood-stabilizing drugs
  - 3. Antidepressant (Thymoleptics)
  - 4. Antianxiety (Anxiolytics)
  - 5. Psychotomimetics

2

General concepts

- 精神病依臨床診斷可分為：

1. Neurosis :

(1) Anxiety states.

(2) Phobic reaction.

(3) Obesessive-compulsive reaction.

2. Psychosis :

(1) Organic psychosis.

(2) Functional psychosis.

a. Affective psychosis :

I. Manic-depressive states

II. Depressive illiness.

(I). reactive depression

(II). endogenous depression

3

– **b. Schizophrenia**.

I. Simple schizophrenia.

II. Paranoid schizophrenia.

(3) Psychopathic personality.

(4) Autism.

(5) Behavioral disorder in children.

(6) Sexual deviation

4

Mental disorder

- 由於環境對個體的影響
  → 造成個體生理變化 → 行為變化
- 由於遺傳的影響
  → 行為變化
- 由於藥物的影響
  → 行為變化

5

精神病依 diagnostic criteria 分為

1. Neurosis 精神官能症:

一般性格與正常人相同，患者知道自己有病，唯自己無法糾正，如：

(1) Anxiety states：對於迫在眉睫所產生的反應，有apprehension (憂慮)、fear (恐懼)。

(2) Phobic reaction

(3) Obsessive-compulsive reaction (強迫行為反應) (bizarre behavior)

2. Psychosis 精神病:

病人不知道行為與正常人不同:

(1) Organic Psychosis 器官性精神病

由下列原因所造成:

Cerebral arteriosclerosis

Mercury poisoning.

6

(2) Functional Psychosis 功能性精神病

由neurotransmitters之變化所造成:

■ **Affective Psychosis (情感性精神病)**

此類病人常引起情緒改變。

a. Manic-depressive states :

情緒搖擺不定，有時呈現得意，有時則頹喪。

b. Depressive illiness (憂鬱症) :

(a) Reactive depression (反應性憂鬱症)：由於家庭變故，受打擊而出現傷慟 (bereavement)，有自殺傾向。

(b) Endogenous depression (內因性憂鬱症)：無可見原因引起者。

7

■ **Schizophrenia精神分裂症**/思覺失調症

與Affective Psychosis 不同，精神分裂/思覺失調症是心智分裂 (split mind)，具有delusion，hallucination; thinking, emotion (心情)，will (意志)，body-movement等不正常。

a. Simple schizophrenia (單純性): 發生於青春期或早期成年人，心情淡薄，不愛講話，人格漸漸腐化，變成與社會孤立，有如遭社會遺棄。

b. Paranoid schizophrenia (類偏狂，幻想症): 30歲以後發生，有明顯幻覺，長期服用amphetamine會造成此病。

※2014/6 更名為：<u>思覺失調症</u>**Schizophrenia**

8

■ **Psychopathic personality: 為abnormal aggressiveness, 有攻擊性，侵略性，不負責任行為，對社會法律不關心，易犯罪。**

■ **Autism (自閉症): 有不理人現象，年齡:自小孩到成年都有。**

9

■ **Behavioral disorder in children:行為不正常小孩，活動力強 (hyperactivity), 不安 (restlessness), 性情暴躁(aggressiveness), 愈壓抑愈嚴重，叫做 hyperkinetic child syndrome.**

治療用:

a. Neuroleptics (haloperidol)

b. Methylphenidate.

■ **Sexual deviation (性異常)**

虐待狂

可用 anti-androgen 治療，為block androgen receptor

阻斷 androgen 活性→ cyproterone.

10

§ Pathogenesis of Schizophrenia (精神分裂/思覺失調症之病原)

→至今仍不清楚。

→由精神藥物之發展，反推精神病之成因。

1. 分子遺傳學假說:

→對家族遺傳學的研究包括雙胞胎的研究、領養的研究，証實精神病有強裂之遺傳傾向，尤其是精神分裂/思覺失調症、躁鬱症等。

→帶有精神分裂/思覺失調症基因之人，可能發病，也可能不發病 (10%); 發病與

否常取決於某些因素，如壓力或藥物濫用等。

2. Dopamine Hypothesis:

→由於 dopaminergic activity 不正常所引起。

→1960年，Carlsson & Lindquist 首先提出。

11

◆ 理由:

＜1＞大部份 antipsychotic drugs 均可明顯的阻斷中樞神經系統

(特別是 mesolimbic-frontal system 間邊緣區-額葉)之D_2 receptors。

＜2＞增加dopaminergic activity 之藥物，會使schizophrenia 惡化

ex: levodopa (DA precursor)

amphetamines (release of dopamine)

apomorphine (a direct dopamine receptor agonist)

＜3＞利用positron emission tomography (PET) 檢測發現 schizophrenia 患者其腦中dopamine receptors 之密度均較正常人為高。

12

◆ **理由:**

＜4＞未經 antipsychotic drugs 治療之 schizophrenia 患者其腦中 (特別是左半球 mesolimbic-frontal system 間邊緣區-額葉) dopamine receptors 之密度有增加之情形。

＜5＞1993年，Seeman et al. 發現 Schizophrenia 患者其紋狀體之 D_4受體比對照組增加大約6倍。

Clozapine (antipsychotic drug) 對 D_4受體具高親和力。

schizophrenia是否與D_4基因變異之相關性仍有待進一步之研究。

13

[NOTE]:

◆ **腦部造影術 (Brain Imaging Techniques)**

＜1＞電腦斷層掃描 (CT) 與核磁共振 (MRI; 三度空間)

→可顯示活體腦內部的結構

＜2＞Positron Emission Tomography (PET)

正電子發射斷層造影

→利用發射正電子的同位素作為標記物，將其引入腦內某一局部地區參與已知之生化過程，再利用現代斷層掃描技術將標記物所參與之特定代謝過程的代謝率以立體影像的形式表示出來。

→主要是檢測腦內生化代謝與生理功能之變化

◆ **早期antipsychotic drugs對D_1, D_2, D_3均具拮抗作用，專一性較低; 目前antipsychotic drugs 對D_2或D_4 receptors 之阻斷作用更強且更具選擇性。**

14

3. Other Theories:

(1) 許多antipsychotic drugs除具 dopamine receptors 之阻斷作用外，亦為5-HT_{2A} receptors antagonist (clozapine)

(2) 且 5-HT 對 dopamine pathway 具調節作用

⇒5-HT 可能與 schizophrenia 有關。

15

3. Other Theories:

(3) 許多抗精神藥除具 dopamine receptors 之阻斷作用外，亦是具有 5-HT_{2A} receptors antagonist (clozapine)

(4) 又5-HT_{2c} receptors 當 stimulation 時，可調節cortical 及 limbic dopaminergic activity。所以5-HT_{2c} agonist 可開發新 antipsychotic agents.

(5) 又 glutamate 是興奮性腦內神經傳達物質，如 phencyclidine、ketamine 是NMDA (N-methyl-D-asparate) receptor之非競爭性抑制劑，會加強 schizophrenia病人之失智及psychosis。

因此LY2140023是 metabotropic 2/3 glutamate neceptor (mGLuR2/3) 之 agonist，可能對神精分裂症有效。

16

- 註：
  - 第一代 antipsychotics block D_2 receptor
  - 但第二代新抗精神病藥 clozapine
    對D_2 receptor low affinity,
    對 5-HT_{2A} high affinity

Treatment of Mental Disorder

1. Psychoanalysis (心理分析)
了解病因：如失意、家庭變故。

2. Insulin Shock：(造成30-60分之shock)
如病人有粗暴行為，使用insulin，使血糖↓→coma，腦部休息，恢復。
使用於schizophrenia, 但已不用，死亡率高。

3. ECT：
使用200-1500 mA之電流0.1-0.6秒，通過templs(額頭)，
→會產生幾秒之tonic convulsion
→再有30-60秒之clonic convulsion
→confusion, amnesia記憶喪失30-90分
→恢復(改善腦內的neurotransmitters，使之平衡)
Practice：在shock前
先使用light anesthesia (thiopentone)
及short acting muscle relaxant (suxamethonium)

18

4. Surgery：

針對腦部病變部位切除。

若切錯，無法挽回。

5. Pharmacotherapy：

對遺傳者效果差，須家人安慰。

臨床上，對於初使用antipsychotic，要考慮使用條件為副作用少者。

19

I. ANTIPSYCHOTICS(Neuroleptics)

- 主要用來治療精神分裂/思覺失調症，對某些精神病(Psychosis) 與精神過激狀態 (agitated states) 的治療亦有效。
  - 第一代抗精神病藥物:
    → Phenothiazine (Chlorpromazine) 及其衍生物 Thioxanthene。
  - 第二代抗精神病藥物:
    → Butyrophenone (Haloperidol) 1958年開始使用。
  - 第三代抗精神病藥物:
    → Benzamides (Remoxipride)
    - 對D_2 receptor 具選擇性 (blocker)。

20

※ Pharmacokinetics:

一、 Absorption and Distribution

→口服吸收通常不完全，肌內注射較佳。

·ex.chlorpromazine,thioridazine

oral dose → Systemie availability 25%-25%

·但 haloperidol

oral dose → Systemie availability 65%

21

※ Pharmacokinetics:

一、 Absorption and Distribution

→Half-life 長

·一般單劑量給予，一天一次。

·ex. Phenothiazines 之 piperazine 類

fluphenazine之酯化衍生物

(clinical potency 及Extrapyramidal toxicity皆強)

·但 Phenothiazines 之 aliphatic類

ex. chlorpromazine

→長期給予，最後一次給藥，數週後，尿中仍可檢出其代謝物。

22

二. Metabolism & Excretion

→在肝中代謝，由尿中排泄。

→有些藥物其代謝產物仍具活性:

ex. 1 7-hydroxychlorpromazine

ex. 2 reduced haloperidol

ex. 3 mesoridazine (metabolite of thioridazine)

作用較 thioridazine 強

23

※ Pharmacologic Effects

一、Mechanism of Action

A. Antipsychotic Drugs & Dopamine Receptors

1. dopamine receptor 可分為：

(1) D_1-like receptor group

→刺激 adenyl cyclase 產生 cAMP↑。

→D_1：存在 nucleus accumbens (積核)

→D_5：存在hippocampus, hypothalamus.

24

Pharmacologic Effects

一、**Mechanism of Action**

(2) D_2-like receptor group

→ 抑制 adenyl cyclase 產生 cAMP↓

block Ca^{++} channel;open k^{+}channel.

→ D_2：存在caudate, putamen (尾核、被殼)

D_3：存在frontal cortex, medulla,midbrain.

D_4：最新發現，在人體內具多型性 (polymorphism)

25

Pharmacologic Effects

一、 **Mechanism of Action**

2. D_2主要位於紋狀體，D_3、D_4位於limibic system

此二區域在精神分裂/思覺失調症扮演重要之角色，因此大部分之

antipsychotic drugs均為 D_2 、D_3 antagonist

3. antipsychotic drugs 之 therapeutic potency則與

D_1 receptor 之親和力無關。

26

Table 30.1 Dopamine receptors

		D_1 type		D_2 type		
		D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Distribution	Functional role					
Cortex	Arousal,mood	++	-	++	-	-
Limbic system	Emotion,stereotypic behaviour	+++	-	+++	+	+
Basal ganglia	Motor control	++	+	+++	+	+
Hypothalamus	Autonomic and endocrine control	++	+	-	-	-
Pituitary gland	Endocrine control	-	-	+++	-	-
Agonists	Dopamine	+(low potency)		+(high potency)		
	Apomorphine	PA(low potency)		+(high potency)		
	Bromocriptine	PA(low potency)		+(high potency)		

PA=partial agonist

27

Table 30.1 Dopamine receptors

		D_1 type		D_2 type		
		D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Antagonists	Chlorpromazine	+	+	+++	+++	++
	Haloperidol	++	+	+++	+++	+++
	Spiperone	-	-	+++	+++	+++
	Sulpiride	-	-	+++	++	-
	Clozapine	+	+	+	+	++
Signal transduction		Increase cAMP		Decrease cAMP and /or increase IP_3		
Effect		Mainly postsynaptic inhibition		Pre-and postsynaptic inhibition Stimulation /inhibition of hormone release		

PA=partial agonist

28

- Antipsychotic drugs之therapeutic potency:
  - 與D_1 receptor 之親和力無關 (不具線性關係)
  - 與D_2 receptor 之親和力有關 (具線性關係)

29

§ Five Major Dopaminergic Pathway

(1) **Mesolimbic-mesocortical** (皮質間質區) **pathway**

→ cell bodies: substantia nigra.

→ project to: limibic system,neocortex.

→ function: 與行為有關

(2) **Nigrostriatal pathway**

→ cell bodies: substantia nigra.

→ project to: caudate putamen.

→ function: coordination of voluntary movement.

(自發運動之調和)

30

§ Five Major Dopaminergic Pathway

(3) **Tubero-infundibular system**

→cell bodies: arcuate nuclei,periventricular neurons.

→project to : hypothalamus,posterior pituitary.

→function: dopamine↑→inhibits prolactin secretion

(4) **Medullary-periventricular pathway**

→cell bodies:motor nucleus of the vagus.

→project to :未知?

→function : eating behavior

(5)Incertohypothalamic pathway

→cell bodies: hypothalamus.

→project to: lateral septal nuclei.

→function: 未知?

31

§與抗精神病藥物相關之Dopamine腦核與路徑

(1) Mesolimbic-mesocortical pathway

·substantia nigra → limibic system,neocortex.

·與行為和情緒有關

(2) Nigrostriatal pathway

·substantia nigra → caudate putamen (錐體外系)

·與運動之調節有關

(3) Tubero-infundibular system

·arcuate nuclei → hypothalamus,posterior pituitary.

·dopamine↑→ prolactin↓.

32

B. Block Limbic System DA Receptor:

(Limbic system是行為和情感中樞，包括舊皮質及新皮質)

※ 於1978年由Carllson 發表具有block DA receptor (Biol.Psychiatry)

※ 於1984年由Snyder 發表於 Science

block D_2 receptor in mesolimbic & mesocortical pathway，即 striautm。亦即產生major motor side effect之理由。

→因block receptor使pre-synaptic DA fiber 之 firing ↑

∴ 代謝率↑代謝物HVA↑

(feedback mechanism)

33

B. Block Limbic System DA Receptor:

C. Activation of D_2 Receptor

→Ex. Amphetamines

levodopa

apomorphine

→motor activity↑, stereotyped behavior↑ (in rats)

→antipsychotic drugs screening test model.

→會加重 schizophrenia 症狀。

34

《Note》:

- Amphetamine 使DA release，因此能加重 schizophrenic symptoms.
- 若重覆使用，會引起 paranoid schizophrenia (類偏狂)，但此效應可以被chlorpromazine所抵消。
- 巴金森氏症服用chlorpromazine後，會加重其病情

35

D. Differences Among Antipsychotic Drugs

※Receptor binding potencies (block)

Chlorpromazine: α_1=5-HT_{2A}>D_2>D_1

Haloperidol: D_2>α_1 > D_4 > 5-HT_{2A} >D_1 >H_1

Clozapine: D_4=α_1>5-HT_{2A}>D_2=D_1

Olanzapine: 5-HT_{2A}> H_1 > D_4 > D_2 >α_1> D_1

Aripiprazole: 5-HT_{2A} > D_2 = D_4 = α_1 = H_1

Quetiapine: $5HT_{2A}$>H_1 > α_1 > $M_{1,3}$> D_2

Risperidone: $5HT_{2A}$= D_2 > α_1 > $M_{1,3}$>H_1

Ziprasidone: $5HT_{2A}$= D_2 = α_1 >H_1

36

二、 藥理作用

A. Psychologic effect (CNS):

→可以改善思想及行為之精神分裂/思覺失調。

→產生emotional quieting (情感平靜) 及psychomotor slowing 及affective indifference (情緒冷淡)。

→鎮靜作用。

37

B. Extrapyramidal effect:

→chlorpromazine如給予大劑量時，會引起錐體外作用，症狀有 tremor，rigidity (僵住)，akinesia (運動不能)，mask like face 及 hypersalivation。

→錐體外作用是由於DA receptor block，症狀如同parkinsonism ∴治療巴金森氏症藥，可以改善錐體外作用。

(1) benztropine,trihexyphenidyl (tremin) (Artane) (為anticholinergic drugs).

(2) 1-dopa (DA precursor)

(3) bromocriptine: DA agonist(Receptor)

(4) Deprenyl: MAO-B inhibitor.DA $\xrightarrow{MAO}$ HVA

註： MAO-A inhibitor Moclobemide (antidepressant)

(5) Amantadine: 使DA從striatum釋放。

38

錐體外症候群

- **錐體**是從運動皮質區(motor cortex)到脊髓的通道。
  - 起源於大腦皮質區，經中腦(midbrain)、延腦(medulla oblongata)結束於脊髓(spinal cotd)。
  - 主要是控制細微的運作，特別是**前臂**、**手**、**手指**等。

39

- **錐體外路徑**包括了所有錐體以外的運動控制路徑。
  - 主要作用在**軀幹**、**頸部**、以及**四肢**靠近軀幹的部分。
  - 控制了較大範圍的肌肉，讓他們一起收縮來保持身體的姿勢以及平衡。

錐體外症候群
(Extrapyramid syndrome EPS）

- 是指控制運動之系統受到影響所引起的症狀
  - 肢體發抖，僵硬或不平衡感等。
  - 外錐體是協助錐體(pyramid system,運動系統）的副運動系統，當這個系統出了問題，吾人所做的動作就不會靈活。
  - 引起 EPS 的原因有藥物副作用，中風，腦瘤，退化，等等。

C. Anticholinergic & antiadrenergic effects (Autonomic nervous system):

→有弱抗膽鹼作用(atropine-like effect)
口乾，便秘，尿滯留，視力模糊，減少胃酸分泌，胃腸蠕動，減少出汗，散瞳 (mydriasis)

→有α-adrenoceptor block 作用，射精不能 (inhibition of ejaculation) B.P.↓ (姿態性低血壓)，反射性心跳↑

→DA blockade停經後乳漏，hyperprolactinemia、不育、性慾↓，將androgen轉變成estrogen。

註：

Phenothiazine (trifluoperazine)：是muscarinic及α-adrenoceptor blockade

42

D. Cardiovascular effect

→ 姿態性低血壓(α-blockade)

→ 血管擴張⇒↑冠狀動脈血流量

→ quinidine-like action (thioridazine).

⇒延長P-R, QRS, Q-T interval.

壓低S-T segment.

⇒心律不整

43

E. Temperature regulation:使體溫↓。

→抑制下視丘 (體溫調節中樞) 之DA receptors

→周邊血管擴張

F. Antiemetic effect:

→作用於 chemoreceptor trigger zone (CTZ)，有抗吐作用，具有減緩動暈症(motion sickness)所引起的嘔吐作用。

→使用於尿毒、放射治療頭暈、孕婦嘔吐。(25 mg, tid)

44

Cardiovascular Effects of Antipsychotic Drugs

Phenothiazine:

■ **Phenothiazines: high-dose (low potency), 高劑量 (低效價)**

A. Orthostatic hypotension

B. High resting pulse rate

C. Mean arterial pressure & peripheral resistance↓

D. Stroke volume ↓

→ due to autonomic actions

(1) muscarinic cholinoceptor blockade

(2) α receptor blockade

45

Cardiovascular Effects of Antipsychotic Drugs

E. Abnormal EKGs

Especially: thioridazine

(1) Prolongation of QT interval

→↑ risk of arrhythmias

EX 1: sertindole

EX 2: ziprasidone

(2) Abnormal configuration (形狀) of ST segment and T waves

→ reversed by withdraw

46

G. Endocrine effect:

→作用於 hypothalamus，

能 depress the release of the prolactin-release-inhibiting hormone ↑

∴induce lactation↑

→又depress gonadotropin (性腺刺激素) output.

∴抑制排卵，月經閉止(amenorrhea)。

→corticotropin ↓

∴adrenocorticosteroid↓

→又growth hormone ↓

→又使食慾↑，體重↑。

47

H. 利尿作用:

→∵仰制 ADH，直接作用於腎小管，阻止水及電解質的再吸收。

I. Animal Screening Test:

→Inhibition of conditioned avoidance behavior

→Inhibition of amphetamine- or

apomorphine-induced stereotyped behavior

48

§CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS

◆ **Clinical Use:**

A. Psychiatric indications

1.Treatment of schizophrenia:

Antipsychotic drugs can reduce hyperactivity, bizarre ideation (怪異的想法), hallucinations (幻覺), and delusions (妄想).

49

§ CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS

◆ **Clinical Use:**

A. Psychiatric indications

2. Antipsychotic drugs 亦可用來治療:

(1) Manic episode (偶發性狂燥)

(2) Psychotic symptoms of schizoaffective disorders

(3) Tourette syndrome

→Gilles de la Tourette's disease

(運動性共濟不能，伴有模仿言語及穢褻言語)

→可用Molindone 治療 (第三代抗精神藥)

50

§ *CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS*

◆ **Clinical Use:**

A. Psychiatric indications

2. Antipsychotic drugs 亦可用來治療:

(4) Toxic Psychosis caused by overdosage of CNS stimulants.

(5) Phencyclidine intoxication

(6) Alzheimer type 的老年癡呆症所引起之行為紊亂

51

妥瑞氏症（Tourette's Syndrome)

- 是一種發病於兒童的慢性神經精神異常。
- 它與強迫症(憂鬱症)、焦慮症並存。
- 有易分心、過動等問題，常有突然短暫性動作、發出清喉嚨、吐口水、尖叫等雜音。

Drug Choice of Antipsychotic Drugs

- **Best guide for selecting a drug：patient's past responses to drugs**
- **Potency of drug**
  A. Low potency：Chlorpromazine、thioridazine
  B. High potency：thiothixene、haloperidol、fluphenazine

53

Drug Choice of Antipsychotic Drugs

- **Clozapine**
  可能出現腸阻塞或缺血性腸症
  ∵Side effects: agranulocytosis (粒性白血球缺乏症) & seizures threshold↓
  可能出現腸阻塞或缺血性腸症
  ∴僅用於下列病患
  A. failed to response to substantial dose (相當大的劑量) of conventional antipsychotic drugs
  B. have disabling tardive dyskinesia (遲發性異動症)

54

Drug Choice of Antipsychotic Drugs

- **Miscellaneous Derivatives (第三代)**

  Olanzapine Ziprasidone Quetiapine (Seroquel)

  A. Provide the first line of treatment

  → superior side effect

  → low (absent) risk of tardive dyskinesia

  → olanzapine adverse effect：acute dystonic reaction (急性肌張力不足)、體重增加、seizure threshold↓

  → olanzapine可用於pregnant p’t有bipolar disorder

  → ziprasidone：5-HT_{2A} (in brain partial agonist)不引起錐體外症候群，但會有QT prolongation。

  B. Quetiapine (Seroquel) Atypical antipsychotics in the acute phase of mania.

55

B. Nonpsychiatric indications

1. Antiemetic effect:

→Antipsychotic drugs 除 thioridazine外均具止嘔作用。

ex. Prochlorperazine.

→作用機轉:

由於dopamine receptor blockade.

*CNS: inh. CTZ of medulla.

*Peripherally: inh. receptor in stomach.

2.Antipruritus (止癢):

→phenothiazine類藥物中side chain 較短者

→作用機轉 (chlorpromazine)

H_1receptor blocking action.

56

B. Nonpsychiatric indications

3. Preoperative sedatives(手術前鎮靜):

→ex. promethazine

4. Innovar:

Droperidol 與fentanyl配合使用，之商品名稱。

具有neuroleptic & antiemetic properties(Neuroleptanesthesia)

fentanyl 0.05 mg/ml

droperidol 2.5 mg/ml

in a 2 ml Amp.

57

◆ **Drug Combination:**

1.與 tricycline antidepressants

lithium ┐
sedative drugs ┘ 併用

Antipsychotic drug 會加強此三藥物之作用。

2.Antipsychotic drug 常引起 extrapyramidal toxicity，

故與 antiparkinsonism drugs 併用。

3.由電生理的研究顯示

臨床上使用抗精神病藥之 potency與 DA neuron 之 firing rate↑有關。

(1) chlorpromazine可以對抗 amphetamine 所降低的firing rate.

(2) haloperidol 可增加 firing rate.

58

- **Drug Combination:**

4. 精神分裂/思覺失調病人，如配合使用tyrosine hydroxylase inhibitor

[Metyrosine(Demser)]

即可減少抗精神病藥物之dose。

5. Antipsychotic drugs與具下列作用之藥物併用，具加成作用。

sedative effects

alpha adrenoceptor-blockinng action

anticholinergic effects

thioridazine-quinidine-like action

59

•*ADVERSE EFFECTS*

Table 28-2.Adverse pharmacologic effects of antipsychotic drugs

Type	Manifestations	Mechanism
Autonomic nervous system	**Lose of accommodation(視力調節喪失), dry mouth, difficulty urinationg, constipation, mydriasis散瞳**	**Muscarinic cholinoceptor blockade.**
	Orthostatic hypostension, impotence, failure to ejaculate.	**Alpha adrenoceptor blockade.**

60

ADVERSE EFFECTS

Table 28-2. Adverse pharmacologic effects of antipsychotic drugs

Type	Manifestations	Mechanism
Central nervous system	**Parkinson's syndrome,** akathisia, dystonias.	**Dopamine receptor blockade.**
	Tardive dyskinesia (遲發性運動困難)	**Supersensitivity of dopanine receptors.**
	Toxic-confusional state.	Muscarinic blockade.
Endocrine system	Amenorrhea(月經閉止)-**galactorrhea (乳漏), infertility(不孕), impotence.**	Dopamine receptor blockade resulting in **hyperprolactinemia.**
Other	Weight gain	H_1 and $5\text{-}HT_2$ blockade

61

遲發性異動症(Tardive dyskinesia)

一、臨床病徵及症狀:

1. 服用抗精神病劑6個月後出現，屬於抗神病劑的延遲性效應。

2. 症狀為頭部、四肢及驅幹呈現非自主性、不規則的舞蹈徐動狀的異常運動。

3. 典型表現有三群:

(1) 口頰舌症候群 (oral-buccal-lingual syndrome):口部周圍的異常運動，包括舌頭吐出及扭轉、厥唇、扮鬼臉。

(2) 遲發性肌張力異常 (tardive dystonia)、遲發性靜坐不能 (Tardive dyskinesia)。

(3) 遲發性抽動及顫抖(tardive tic and tremor)。

62

遲發性異動症 (Tardive dyskinesia)

二、流行病學

1. 接受過抗精神病劑治療超過一年以上的患者約有10-20%罹患TD。
2. 連續5年為20-26%。
3. 10年以上為49%。

三、病因學

1. D_2 receptor supersensitivity。
2. D_3 receptor 基因異常DRD3 (ser-gly)。
3. 在 subthalamic nucleus 的glutamic acid decarboxylase 活性降低。
4. 神經細胞毒作用:服用抗精神病劑可能產生自由基，進而 neurotoxicity。

63

第29章 Antipsychotic agents and Lithium

I. Antipsychotic Agents

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

* 係antimanic drugs，當作mood-stabillizing agent，即防治mood不穩定病人之情緒。

※ **HISTORY**

█ 於1949年報告，對於不正常mood有效，使用於mania，並伴隨有mania-depressive disorders。

- Bipolar affective (manic-depressive)disorder
  * Mania→有elation(得意揚揚)，但有意味著不安(dysphoria)及hyperactivity。
  * Depression →悲哀的感覺，悲觀的煩腦，但有agitation(激動)，不眠及anorexia(厭食)。

2

※ BASIC PHARMACOLOGY OF LITHIUM

*** Pharmacokinetics**

A. Absorption

→ peak plasma levels in 30minutes to 2 hours.

B. Excretion

→ Virtually entirely in urine (從尿排泄).

Plasma half-life about 20 hours.

3

※ Pharmacodynamics

A. Effects on Electrolytes and Ion Transport:

Li與Na 均屬於IA族一價陽離子

Li會在細胞膜Na^+/k^+exchange pump上取代Na^+.

B. Effects on Neurotransmitters:

1.減低NE、DA、之活性→解除mania

(1) 增加NE之reuptake.

(2) 防止NE之release.

(3) ↑Acetylcholine synthesis. (↑Acetylcholinergic activity)

↑cholin uptake into nerve terminals. (與減輕mania有關)

2. 為何對depression有效?

以前認為是DA、NE之turnover↓

目前是使5-HT利用↑。(增加5-HT合成)

4

C. Effects on Second messengers:

→Lithium action on inositol phosphates.

→IP_3 (inositol-1,4,5-trisphosphate)

及DAG(diacylglycerol)

⇒為α-adrenergic與muscarinic transmission中重要之second messengers.

→Lithium可仰制normal recycling of membrane

phosphoinositides上之enzymes.

5

C. Effects on Second messengers:

*** including:**

(1) conversion of IP_2 to IP_1.

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* 而使 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) depletion.

·PIP_2: membrane precursor of IP_3 and DAG.

*↓PIP_2⇒↓IP_3、↓DAG ⇒ effect of transmitters↓

(PIP_2- dependent pathway)

→Lithium can inhibit norepinephrine-sensitive adenylyl cyclase.

6

C. Effects on Second messengers:

*** including:**

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* Lithium可降低PI system (Phosphatidylinositol)-based signal transduction system

* PI system的啟動牽涉到Phospholipase C的活化

* PI system啟動後細胞質內鈣離子濃度上升

* PI system啟動後造成diacylglycerol (DAG)的釋出

7

※ CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM

- Bipolar Affective Disorder
  (manic-depressive disoder)

  →Li 可用於bipolar affective disorder非常嚴重的情感性疾病，病人有週期性mania發作，且有一些paranoid schizophrenia (好鬥，幻想)。

  → Quetiapine (Seroquel) Atypical antipsychotics in the acute phase of mania.

  ●在大腦中與$5HT_2$的親和力高。

  ●精神分裂，雙極性疾患之躁症發作，治療激動不安與癡呆。

8

1. Manic Phase

→ Bipolar disorder pt's 在躁期可以用Lithium carbonate 治療

→溫和之 mania 可單獨使用 Lithium carbonate 治療之

→嚴重之 manic pt's 可並用antipsychotic drugs.

因 Lithium carbonate 之onset慢

→嚴重之 manic pt's 若症狀緩解後

則停用 antipsychotic drugs

因Li與antipsychotics併用→extrapyramidal syndromes↑

故只單用Lithium carbonate 維持治療

9

※ *CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM*

*** Bipolar Affective Disorder (manic-depressive disoder)**

2. Depressive Phase

→Manic-depressive disorder

在鬱期可以用Antidepressant drugs治療。

ex.Tricyclic antidressant agents (first choice)

→ Manic episodes (偶發性燥症)

若單獨使用 Lithium carbonate無效時，

可以併用 Carbamazepine (為antiepileptic drugs，具 antidepressants作用)

10

* Other Applications

1. Recurrent Endogenous Depression (周期性憂鬱症)

→可用Lithium or imipramine 治療

2. Schizoaffective Disorders

→為混合型schizophrenic symptoms 之特徵

→excited phase:

可單用 Antipsychotic drugs 或併用 Lithium 治療

→ depression phase:

可用 Tricyclic antidepressants 治療

11

* Other Applications

3. Alcoholism

→與bipolar illness有關

→可用Lithium治療，減少喝酒。

4. Treatment-resistent Patient

→Antipsychotic drugs+Lithium or Carbamazepin

5. Aggressive, Violent Behavior in Prisoners

(具攻擊暴力傾向之犯人)

→可用Lithium 治療

12

Dosage Schedules

1. Li之Therapeutic Index很小

* 需作血中濃度監測

* 通常 0.8~1.0 mEq/L 最安全 (0.5-1 mmol/L)

* 病人年齡、體重及腎功能均應加以考慮。

2. 全部體內水分進入細胞內之起始分布體積 (initial volume of distribution) 如下，某部分進入骨，但不會與 protein binding

women: 0.5-0.6 L/kg body weight

men: 0.55-0.7 L/kg body weight

3. 腎功能正常者

Lithium 每天給予0.5 mEq/kg

一週後Li之血中濃度為0.6~0.9 mEq/L

13

Dosage Schedules

4. Lithium Carbonate

* 300 mg dose 相當於含Li 8 mEq

* 每天劑量: 600-3600 mg

* majority require 1500-1800 mg/d

5. Acute Manic Patient:

先給600 mg tid，使血中濃度達到0.5~0.9 mEq/L症狀改善，

dose 再降至300 mg tid。

6. 超過 1.5 mEq/L 副作用會產生，

中毒為2 mEq/L (muscle hypertonia，昏迷，死亡)

14

* Drug Interaction

1. Oral diuretics

→併用 Oral diuretics 會使 Li retention

因 Li 會干擾 Na 在腎小管之再吸收，提高 Na 排出量，造成 Na 排空

⇒ Li 在腎之 excretion ↓

→ ex. furosemide，thiazide 會增加 Li 之保留，使 Li 之毒性增加。

Li劑量必須減少(如與 thiazide, furosemide併用時)

→增加 Li 之排洩，

可以服用 osmotic diuretics，aminophylline (以治療 Li 之中毒)。

2. Newer nonsteroidal anti-inflamatory drugs

(block PG之合成)

→ Li 在腎之 excretion↓

15

* Drug Interaction

3. Sodium

→服用大量 Sodium，增加 Li 排出，∴減低其作用。

4. Tricyclic antidepressants

→由於 tricyclic antidepressants (有antiAch) 引起尿滯留

而Li引起尿之排泄

二者配合會引起一種特殊之不舒服感覺

5. Li^+ Neuroleptics

→ extrapyramidal syndromes↑

16

* Adverse Effects & Complications

A. Neurologic and Psychiatric Adverse Effects

→ tremor (可用 Propranolol 治療)

→ Neurologic: choreoathetosis (舞蹈指痙病)

motor hyperactivity

ataxia (運動失調)

dysarthria (口吃，發音不良)

aphasia (失語症)

→ Psychiatric disturbance:

mental confusion

withdrawal or bizarre (怪異) motor movements

※應停止使用 Li，使用 valproic acid

17

* Adverse Effects & Complications

B. Effects on Thyroid Function

→抑制甲狀腺素的釋放， Thyroid function ↓，甲狀腺腫大，

出現 Hypothyroidism 之症狀，故使用鋰鹽前應作甲狀腺功能檢查。

C. Renal Adverse Effects

→Polydipsia (煩渴)，thirsty (渴)，Polyuria (頻尿)

→Nephrogenic diabetes insipidus (腎性尿崩症)

collecting tubule功能喪失，水分無法再吸收，

(Lithium-induced diabetes insipidus)

→可使用amiloride阻斷 (Pot-sparing)治療Li-induced polyuria (多尿)

→長期使用Lithium會引起:

chronic interstitial nephritis (慢性問質性腎炎)

minimal change glomerulopathy (腎小球病變)

18

D. Cardiac Adverse Effects

→bradycardia-tachycardia (sick sinus) syndrome

·sinus node功能降低

→T-wave flattening (變平)

E. Use During Pregnancy

→懷孕期間腎對 lithium 之清除率會增加

故分娩前後 Lithium 之劑量需監測並調整。

19

E. Use During Pregnancy

→ New-borns

* Lithium 會借由哺乳由母體中進入幼兒體內(血清之1/3-1/2)

* 症狀:

lethargy (嗜睡)、cyanosis (發紺)、poor suck (吸吮)

Moro reflexes (舊結核菌素皮膚測試引起之蒼白或紅色丘疹)

perhaps hepatomegaly （肝腫大)

→懷孕婦女禁用，會造成新生兒先天性心臟之異常，尤其是 Ebstein's anomaly (Ebstein氏異常；三尖瓣畸形，並伴隨有心房中隔缺陷)。

→美國FDA於2011年公告：懷孕婦女使用抗精神藥，新生兒可能有不正常肌肉活動、顫抖、想睡、嚴重呼吸困難及進食困難之警語。

20

F. Miscellaneous Adverse Effects

→ transient acneiform eruptions (短暫性座瘡疹)

→ folliculitis (毛囊炎)

→ leukocytosis (白血球增多)

→ men：性功能障礙

→ 體重增加

21

*** Overdoses**

A. Overdose 中毒症狀之特性

*** symptoms:**

(1) 先有nausea (噁心)，vomiting (嘔吐)，abdominal pain (腹痛)，
profuse diarrhea (大量腹瀉)，ataxia (運動失調)

(2) 再嚴重的 case 有 mental confusion，hyperreflexia (反射過度)，
tremor，convulsion。

B. 治療Li中毒:

用sodium bicarbonate IV. 或peritoneal dialysis,
hemodialysis.

22

※ *CARBAMAZEPINE (Tegretol)*

→Anticonvulsant

1. 主要用於急性燥症之治療與一般預防性之治療。

◎ alone or combination with Li.

2. Mode of Action:

◎ unclear

◎可能與降低大腦對偶發之情緒擺動 (變化) 之敏感度有關。

◎亦可能與其anticonvulsant effect有關。

3. Dosage:

◎起始劑量：200mg twice daily (視需要可酌量增加).

◎維持劑量：800-1200 mg/d.

◎血中濃度維持於 3-14 mg/L.

23

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

→Anticonvulsant

→Treatment bipolar disorder.

1. Valproic acid (sodium valproate：Depakene)

◎ 治療時可單獨使用或併用鋰鹽。

◎可用來預防復發。dosage:100 mg 每天3-4次

◎當Li血中濃度1.4~1.6 mEq/L開始有 motor activity、aphasia (失語症)、mental confusion，social withdrawal，應停止使用Li，開始使用Valproic acid

◎Valproic acid 抗癲癇使用在2歲以下嬰兒容易發生肝臟毒性，一般在使用後的4個月內會發生。

24

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

2. Clonazepam (Klonopin)

◎ dosage：0.5-20 mg/day

§ other drugs

- **Lamotrigine**

  主要用於depression並伴隨有bipolar disorder期之manic phase。

★關於chlorpromazine的敘述，下列何者錯誤？

C (A)可以用來治療類精神疾病

(B)為一種dopamine受體的拮抗劑

(C)具有高度成癮性

(D)會發生姿態性低血壓

25

第三篇Cardiovascular-Renal Drugs

第11章Antihypertensive Agents

台灣2012年成年人患有高血壓16.7%

死亡率2014年為13.5人/10萬人十大死因第八位

台灣2012年成年人患有糖尿病7.1%

死亡率2014年為26人/10萬人十大死因第五位

1

第11章 Antihypertensive Agents

- 何謂血壓blood pressure
  - 血液加諸於每單位面積之血管壁的力量
  - 體內各種血管（動脈、靜脈、微血管）都有維持體循環恆定的壓力
  - 但通常所指的血壓為一動脈的壓力
- BP=CO × PVR

  Cardiac output.CO　Peripheral vascular resistance.PVR
- 2000年美國成年人28%有高血壓，台灣2012年則為16.7%患有高血壓。
- 高血壓之盛行率與年齡、教育有關

2

- 盛行率（prevalence）
  - 定義
    - 描述某一個時間內，族群中所有現存病例數與所有總人口數的比值。
  - 公式
    - 病例數/總人口
- 發生率（incidence）
  - 定義
    - 決定疾病流行的方法之一，是描述某一特定時間內，新得病的人數與所有可能發生疾病的總人數之比值
  - 公式
    - 一段時間內某病新發生之病例數/此段時間內之總人口

3

- 範例：2005年甲地之總人口數為500,000人，該年內共計有1000個糖尿病個案，其中有100個個案是在當年新被診斷出來的，則該年內此地區糖尿病的發生率與盛行率為多少？
  - 發生率=100/500000=0.0002
  - 盛行率=1000/500000=0.002
- 死亡率（mortality）
  - 定義：該地區一年內死亡人數與該年內年中人數之比值，以千分率（0/00）表示之。
  - 公式：（一年內死亡人數/年中總人口數）x 1000
  - 死亡率的大小可反應出該地區的衛生醫療情形、民眾的健康狀況的程度，是一個國家衛生水準和社會福利制度是否進步的重要指標。高血壓死亡率103年為13.5人/10萬人

4

- 影響血壓的因素：
  - 一天之中，早晨起床時血壓最低，晚餐前後最高
  - 多數人的右手，血壓比左手略高
  - 炎熱時血壓降低，寒冷時則升高
  - 此外，種族、年齡、體重、運動、情緒、飲食、抽菸、以及某些疾病都會影響血壓。

5

高血壓之病因

- Etiology of hypertension
  - 一、Primary（essential hypertension）
    - 原因不明，此類佔90%
    - 大多數人，除了偶而有頭痛、耳鳴、後頸僵硬之外，平時無明顯症狀。
    - 雖其真正原因不明，但有幾個因素有關：遺傳、肥胖、多鹽飲食、抽煙、精神壓力、年齡加大、冬天。
    - 其機轉可能與頸動脈竇上的感壓受體baroreceptor reflex、-renin-angiotensin-aldosterone systen等有關

6

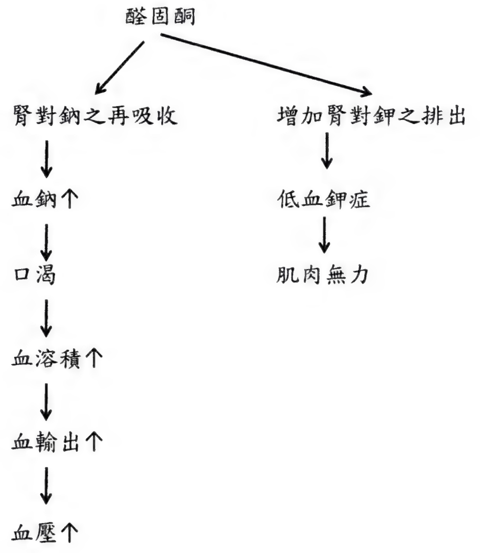
二、Secondary hypertension

- 有特殊病因所引起的，此類佔10%
  1. Renal hypertension（實質性腎病變 renal parenchymal）2-3%
     - 多囊性腎疾病 polycystic kidney
     - 慢性腎盂炎chronic pyelonephritis
     - 急慢性腎絲球炎acute,chronic glomerulonephritis
     - Renal vascular 腎血管1-2%
     - 腎血管狹窄stenosis of renal artery
     - 腎梗塞renal infarction
     - 腎動脈血管硬化renal arteriosclerosis
     - 糖尿病腎病變diabetic nephropathy

7

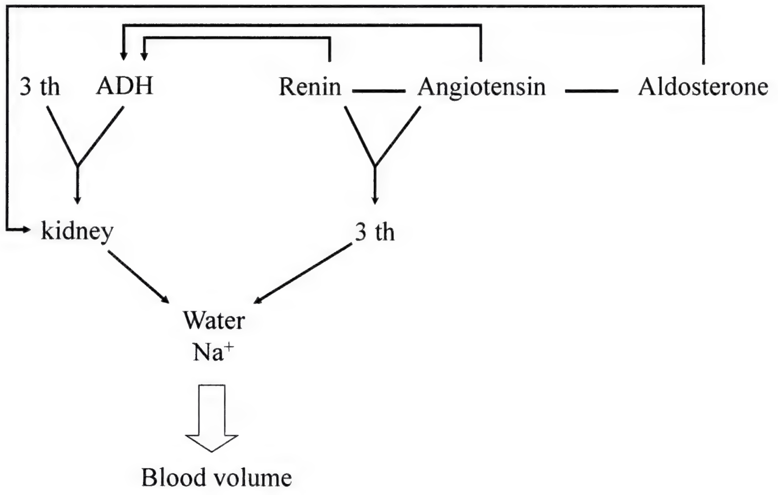
2. Endocrine hypertension
   - Primary aldosteronism 0.3%，因mineralocorticoid（aldosterone）過高引起的。
   - Cushing disease <0.1%，因glucocorticoid 過高引起的
   - 親鉻細胞瘤pheochromocytoma<0.1%，因分泌大量epinephrine或norepinephrine引起的
3. 其他
   - 主動脈狹窄 coarctation of aorta 0.2%
   - Oral contraceptive induce 2-4%
   - 懷孕子癇 eclampsia

8



9

§ 3th mechanism



10

治療Therapy

- 誰容易患高血壓：
  - (1)90%為本態性高血壓(胖子.多鹽食.長期緊張工作)
  - (2)雙親之一患高血壓,其子女約25%患高血壓
  - (3)雙親均患高血壓,其子女約50%患高血壓
- 高血壓的症狀：
  - (1)高血壓是無形的殺手,大多數的患者無明顯的症狀
  - (2)通常量血壓才知道
  - (3)早晨起床時,後腦覺得不適或疼痛
  - (4)有些患者有頭暈脹痛.心悸.耳鳴等

11

- 高血壓促使血管老化，使血液循環欠佳,組織既不易獲得充分的養料；代謝廢物也無法運走，器官便日趨疲弱衰老
- 老化的血管容易栓塞或破裂，可能在心臟、大腦、腎臟等處發生致命的危機
- 使用藥物降低血壓，可以有效的減少多種併發症的發生率

12

Antihypertensive agents

Ⅰ. Diuretics：利尿劑排出鈉，減少blood volume

Ⅱ. Sympathoplegic agents交感神經抑制劑
- 減少PVR, 抑制心臟功能 (C.O. ↓)

Ⅲ. Direct vasodilators 直接血壓擴張劑鬆弛血管平滑肌→擴張阻力血管→增加靜脈容積capacitance

Ⅳ. Agents that block production or action of angiotensin 阻斷angiotension之產生與作用
- 可減少PVR即blood volume ↓

V.MAO Inh.：回饋抑制tyrosine hydroxylase

13

Ⅰ. Diuretics
- 使Na^+depletion
- 因此extracellular fluid volume↓ →C.O.↓
- 但下列情況會消除利尿劑之降血壓作用
  - High salt intake
  - Low rate of glomerular filtration
- 又對於無腎臟病人(anephric pt)服用利尿劑是不會產生降血壓的作用

14

(1) Thiazide Diuretics

- Chlorothiazide (Diuril)250mg p.o一天2次
- Hydrochlorothiazide(Esidrex)25mg p.o一天2次
- Trichlormethiazide(Naqua)一天量2-8mgp.o分2次
- 大部分病人使用利尿劑可降低血壓10-15mmHg,所以臨床上使用於輕度或中度高血壓，但對於嚴重性高血壓，必須配合其他降血壓劑
- 本品抑制遠端曲細腎小管(distal convoluted tubule DCT)上皮細胞對NaCl之再吸收
- 本品促進Ca^{++}再吸收(降低尿鈣，使用於腎結石治療)

15

副作用：

1. potassium depletion (hypokalemia)
   - 會有CNS symptons: (drowsiness, irritability, confusion, dizziness, coma)
   - Muscle weakness, cardia arrhythmia, respiratory arrest,(停止呼吸) G-I disturbance, paralytic ileus (無力的腸塞絞痛)
   - 服用digitalis glycosides 者，不能再服thiazides因thiazide使renin↑, aldosterone↑, 使hypokalemia更嚴重，尤其chronic arrhythmia, acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction者更要小心

16

2. magnesium depletion (Hypomagnesemia:心律不整，肌肉無力, seizure) impair glucose tolerance, serum lipid↑
3. uric acid ↑ → gout
4. Azotemia (氮血症)
   →BUN ↑ ，腎供應血液不足

17

Azotemia氮血症

- 定義
  - 尿素氮.肌酐或其他非蛋白氮化合物濃度升高
- 病因
  - 通常是腎臟供應血液不足
- 分類
  - 根據起因分類
    - 在prerenal azotemia對腎臟的供血是不充足的
    - 在postrenal azotemia泌尿流出減少
    - Azotemia的其他形式:由腎臟的疾病造成
- 治療
  - 血液透析

18

5. 低血鉀時可服用
   - Mineralocorticoid antagonist spironolactone (Aldactone) 是potassium-sparing diuretics但它是androgen antagonist 可用來治療女人hirsutism (多毛症)
   - 副作用是hyperkalemia
   - Cardiac arrhythmia
   - Menstrual abnormalities (月經不正常)
   - Gynecomastia (男性乳房增殖)
     - gyne: woman
     - mastos: breast

19

- 副作用:
  - 嚴重電解質不平衡(因H^+, K^+, Cl^- 排出),Na^+,HCO_3^- 吸收,產生hypochloremic alkalosis, 造成脫水、口渴、少尿、手足麻木、抽蓄。
  - 會有ototoxicity (loss of hearing)
  - 所以不能與aminoglycoside抗生素併用 (streptomycim,kanamycin)
  - Liver dysfunction, Orthostatic hypotension, 妨礙 Lithium excretion

20

§要降低血壓，須抑制交感神經，要depress交感神經,有下列4種方式

- (1)減少作用於交感神經之impulse
- (2)抑制neurotransmitters之release
- (3)depleting the store of neurotransmitters
- (4)拮抗neurotransmitters作用於effector cell

21

- §交感神經與血壓調節之關係
  - (1)在carotids sinus(頸動脈竇)及aortic arch(主動脈弓)所存在之Baroreceptor及chemoreceptor
    - 當發生→sensory時，經由輸入神經(afferent fiber)→Brain stem再傳到→medulla oblongata
    - 這些輸入神經能改變adrenergic impulse (impulse 是從vasomotor center VMC來的)
  - (2)Adrenergic impulse沿著bulbospinal tract 而下，其終點在cord之grey matter (即在第一胸椎及第2腰椎間之intermediolateral cell columns)

22

- (3)輸出神經Efferent fiber 從spinal cord 形成synapse(位置在脊椎旁結paravertebral ganglia)
  - 在這個ganglionic synapse 之neurotransmitters為Ach
  - Ach作用於nicotinic receptor,而刺激postganglionic neurons
- (4)這些postganglionic fiber再分別進入heart及血管
  - 在此位置(心臟.血管)之neurotransmitter為norepinephrine
  - 當NE從nerve varicosity release作用於α.β receptor

β_1: Heart rate↑(chronotropic↑)

Contractive force↑(inotropic↑)

Conduction velocity↑

α: Blood vessels: 動脈constriction(狹窄)

靜脈constriction

23

小結

- 交感神經對於心血管系統之調節，扮演重要角色
- 如交感神經興奮劑則引起心臟之
  - Cardiac rate↑
  - force of contraction↑
  - 因此增強cardiac output↑
- 血管平滑肌細胞是受交感神經控制的
  - 當Adrenergic fiber implus ↓時
  - 血管即relaxation(vasodilation)
  - ∴B.P↓

24

- 藥理作用
  - P.V.R↓不影響C.O. (短期給藥)
  - 但長期給藥 C.O↓；PVR微降或不改變
  - In the supine position(臥)
    - 本品之降血壓系由於P.V.R↓,C.O微降但In the upright position (立姿)本品之降血壓與C.O.↓關係較密切
  - 本品不影響renal blood flow 及glomerular filtration rate 所以renal insufficiency p't 又有B.P↑高者，可使用本品
  - 本品長期給藥時如與sympathetic depressant或vasodilator併用時會有fluid retention, edema formation, plasma volume expansion

25

- Mechanism and site of action
  - (1)有人主張本品由於
    - 抑制L-amino acid decarboxylase(dopa decarboxylase)使dopa 不能轉變成dopamine於sympathetic neuon
  - (2)有人主張:

①α-methyldopa被dopa decarboxylase作用

∴.所以轉變成→ α-methyldopamine

②然後再受dopamine β-hydroxtlase(DBH)之作用

→ α-methylnorepinephrine

③此α -methylnorepinephrine即留貯於sympathetic nerve storage visicles內，而取代了NE在vesicle 之位置，act as an false transmitter.即當交感神經stimulation時α-methyl NE與 NE同時release，而α-methyl NE之potent比NE弱

∴.nerve sti時所產生之effect會減低

26

(3)又有人主張其降血壓作用不在末梢，而在中樞

①當服用α-methyldopa很快進入腦內，而且聚集在中樞adrenergic nerve內，然後convert to → α-methyl NE release出來

②當α-methyl NE release 出來後，即activate CNS α-adrenoceptor, 會降低交感神經outflow↓, 所以B.P↓

此理論之支持是：當直接以α_2之選擇性拮抗劑打到動物腦內時，α_2-blocker抑制CNS α-adrenoceptor

∴無法減低中樞sympathetic outflow

∴會拮抗α-methyldopa之降血壓之作用

(4)methyldopa需要經過代謝才會具降血壓作用

27

(5)又有人主張本品作用於brain之作用位置是medulla oblongata之NTS (Nucleus of the tractus solitarius延髓孤立束)

①因NTS具有豐富提供noradrenergic nerve ending, 能接受從頸動脈竇，主動脈弓上baroreceptor之輸入神經(receives afferent nerve input from the carotid body and aortic arch baroreceptors)

②NTS再轉送inhibitory neuron到vasomotor center

③當服用α-methyldopa時，就進入noradrenergic nerve,形成α-methyl NE

④此α-methyl NE即刺激NTS, 使NTS送inhibitory impulse到vasomotor center

∴decrease sympathetic outflow ↓ B.P↓

⑤改變central sympathetic nervous activity

28

- 吸收
  - 口服4-6 hr產生最大降血壓作用
- Clinical uses:
  - 使用於mild to moderate primary hypertension
  - 使用本品會使plasma volume↑所以要和diuretics併用
  - 因本品不影響renal blood flow即GFR, 所以可使用於腎性高血壓患者，但renal failure末期，嚴重性高血壓者，本品無效
  - 中樞神經性降低交感神經活性藥物，主要用於治療懷孕期間之高血壓

29

- Toxicity:
  - sedation , drowsiness。sedation發生於治療初期，但drowsiness為持續性存在(因為腦內CA level↓)所以惡夢、憂鬱、錐體外症狀
  - dopaminergic depression典型副作用：
    - dry mouth,nasal congestion,orthoststic hypotension, impotence (發生orthostasis 及impotence比guanethidine少見.guanethidine 發生率35-40%)lactation:增加prolaction(男女都會有)(可能抑制下視丘的dopaminergic mechanism)
  - α-methyldopa-induced hepatitis

30

- Preparation:
  - Aldomet：250,500mg tab
  - methyldopate HCl：50mg/ml inj

31

- 藥理作用:
  - (1)本品之降血壓作用由於
    - Heart rate↓及capacitance vessel relaxation
    - ∴C.O.↓
    - P.V.R.↓
  - (2)本品降低動脈血壓，同時降低renal vascular resistance↓及維持renal blood flow

  註：clonidine興奮中樞神經α_2 receptor

32

- mechanism
  - (1)本品能減少sympathetic activity from brain →末梢血管
  - (2)當使用clonidine時測其交感神經活性，顯示出 electrical discharge ↓其電位↓之器官包括心臟、內臟、子宮
  - (3)本品作用位置與α-methyldopa相同，send inhibitory impulse →vasomotor center 所以減少所有從中樞之 sympathetic outflow↓即depression of cardiovascular control center
  - (4)clonidine 直接作用於α-receptor而α-methyldopa首先必須受adrenergic synthetic enzyme 作用convert to → α-methyl NE ,才能作用於CNS-adrenoceptor
  - (5)clonidine作用於中樞α_2-receptor stimulation其降血壓作用,被yohimbine所拮抗(yohimbine為α_2 antagonist)

33

- Pharmacokinetics：
  - 半衰期8-12hr, bioavailability 95% (因lipid-soluble,快速進入brain)
- Clinical uses:
  - (1)使用於mild to moderate hypertension
  - (2)因 clondine 會產生 Na^+ ,water retention, 所以要與 diuretics併用 。
  - (3)持續性高血壓p't,常使用clonidine (catapres), vasodilator , diuretic併用
  - (4)clonidine與β-blocker併用會產生excessive sedation所以不能併用

34

- Toxicity:
  - (1)有7% p't因副作用，不能再服用
  - (2)有50% p't有drowsiness,口乾，便秘，噁心，impotence . Gastric upset(擾亂，因干擾交感神經系統)
  - (3)當突然停藥rebound hypertension最嚴重(可能是excessive sympathetic activity↑)
  - (4)Insomnia, restlessness, tremor
- Preparation:
  - Catapres :
    - Oral: 0.1,0.2,0.3mg tab
    - Transdermal(catapres TTS): patches that release 0.1, 0.2, 0.3mg/24h

35

二.Ganglionic Blocking Agents

- 本類藥品為切斷通過autonomic ganglia之transmission 即
  - ganglion被block後，impulse 通過postganglionic sympathetic(及parasympathetic) nerve之number 均減少

∴vascular tone ↓, C.O↓, B.P↓

36

Trimethaphan (Arfonad)

- 1.mechanism
  - 本品防止Ach (the transmitter of the preganglionic autonomic nerves)
  - 即防止Ach與nicotinic receptors在交感神經及副交感神經之postsynaptic number 上之相互作用

37

- 2.Clinical uses:
  - 本品為強力降血壓劑 使用於手術所引起之severe hypertension之急救
- 3.Toxicity:由於交感神經及副交感神經均被block
  - 所以副作用：
    - 有交感神經抑制:excessive orthostatic hypotension, sexual dysfunction
    - 副交感神經抑制:constipation, urinary retention, glaucoma, blurred vision, dry mouth
    - 由於這些副作用，臨床上放棄使用，但trimethaphan仍被使用於高血壓急救。

38

- 4.preparations:
  - Trimethaphan(arfonad)
    - parenteral 50mg/ml
    - 使用於高血壓急救或neurosurgery開刀後，為減少hemorrhage而使用，使p't BP↓
  - Mecamylamine HCl (Inversine)
    - Oral 2.5mg tablet
    - 未使用於臨床

39

三.Adrenergic neuron-blocking agents

- 本類藥品能阻止神經節後交感神經釋出NE即能減少交感神經之stimulation,使vascular smooth muscle relax, BP↓

1.Guanethidine (Ismelin)

- (1)藥理作用
  - 能減少vascular tone↓(動靜脈均↓)

  ∴所以降血壓(立姿較明顯)
  - 當使用本品時，由於交感神經impulse↓

  ∴不能釋放足夠之NE來刺激心臟

  ∴所以CO↓ venous return ↓B.P.↓

  註：有嚴重副作用，現已少用

40

- (2)Mechanism
  - 1.guanethidine 作用於末梢交感神經末端會被uptake到adrenergic varicosity內(由於active transport) ，因此干擾nerve terminal NE 的store及release
    - 即blockade NE release所以交感神經之impulse↓BP↓
  - 2.當guanethidine accumulation於adrenergic varicosity內時，即取代NE之storage vesicles

    →而使NE release出來
    - 此機轉可由guanethidine i.v.時會造成短暫性BP↑, 但長期給藥NE被guanethidine取代

      ∴NE之濃度↓BP↓
    - 本品之release為slow, prolong, 而amphetamine為rapid. Brief

41

- 3. guanethidine不能從adrenal medulla釋放CA亦不能於medulla deplete CA, 但會使親絡細胞瘤 (pheochromocytoma) 患者release CA↑

∴本品與此p't為contraindication

- (3)pharmacokinetics:
  - 可口服，Half-life 為5天 約有一半未改變由尿排出
- (4)uses
  - 使用於moderate及severe高血壓與thiazide配合治愈率85%

42

- (5) Toxicity:
  - 本品為門診嚴重高血壓的唯一選擇。
  - 但有嚴重副作用。∴現已少用。
  - 有15% p't不能忍受副作用
  - 有35-40%發生 orthostatic hypotension, impotence.
  - 男人 difficulty in ejaculation (射精不能)。
  - G.I 障礙，腹瀉，胃酸分泌↑
- (6) Drug interaction:
  - 因 tricyclic antidepressant (amitriptyline), cocaine 具有 block the sympathetic neuronal amine-uptake system 作用。
  - ∴會 block guanethidine 之 uptake 作用減少其降血壓效果。
- (7) 註:
  - Guanethidine selectively blocking NE release in response to activation of postganglionic adrenergic neurou (bretylium-like)
  - 因 guanethidine 有強鹼氮基不能通過 B.B.B, 但 reserpine 能通過 B.B.B。
- (8) Preparation:
  - Guanethidine (Ismelin)
    - oral 10.25mg tablets. 10 mg 一天一次。

43

- 2. Reserpine (Drug interfering with NE storage)
  - 從 snake-root, Rauwolfia serpentia 抽取之粗抽取物 Raudixin, Semisynthetic alkaloids：
    - Rescinnamide, syrosingopine, reserpine.
- (1)藥理作用
  - 與 guanethidine 相似均為減低 adrenergic function.使 vascular smooth muscle tone↓.∴c.o. ↓
  - 亦會產生 postural hypotension,但比 guanethidine 不嚴重。
- (2) Mechanism
  - ①正常 adrenergic nerve terminal 對於 NE 之 releace 有二個步驟。
    - NE 通過 neuronal membrane 進入 cytosol:叫做 recaptured amine(由於 energy-dependent)
    - 此 recaptured amine 從 cytosol 再進入 adrenergic storage vesicles 內,然後儲存起來。
  - Reserpine 仰制第二步驟 uptake process,即使 NE 不能儲存於 intraneuron 內，這些 cytosolic amine 被MAO 代謝。∴reserpine 即干擾 NE storage 及加速 catabolism

44

②Reserpine 亦干擾 DA之 uptake 因 DA 要 hydroxylation → NE 再 uptake 進入 vesicle內。∴reserpine 亦即 impair NE 之合成，使 DA 及 NE 於 vesicle uptake 被 block(∴造成 NE depletion)。

③Reserpine-induced amine depletion 包括 peripheral adrenergic nerve 及 adrenal medulla 二者之 CA 均被 depletion 。

④又發現 DA,NE,5HT 均被 depletion。

⑤但對於副交感神經無影響

45

- (3) Pharmacokinetcs :
  - Half-life 24-48h. 50% bioavailability
- (4) use:
  - 治療輕度→中度高血壓有效且安全的藥物之一。
  - 能使血管張力↓∴PVR↓因此產生代償性 blood volume↑
  - 故臨床上多與 diuretics 配合。
- (5) Toxicity:
  - ①有5%pt 發生 sedation,惡夢,嚴重憂鬱。
  - ②Reserpine-induced extrapyramidal symptoms.(與 Parkinson's disease 相似)-由於 DA depletion.
  - ③腹瀉,胃酸分泌↑(不能給 peptic ulcer p't)
  - ④Impotence
  - ⑤有報告使用本品與 breast cancer 有關.

46

- (6) 製劑
  - Rau-sed®, Reserpoid®
  - Reserpine oral 0.25mg tab.每天1次，每天不能超過0.5mg.

47

四、Adrenoceptor Antagonist

- Adrenoceptor 有 α,β receptor.
  - α-adrenergic response:
    - Vasoconstriction
    - Pupillary dilatation 瞳孔放大
    - Contraction of nictating membrane(眼瞬膜收縮)
  - β-adrenergic response
    - Bronchial relaxation
    - Vasodilation (in skeletal muscle)
    - G-I hypomotility
    - Cardiac chronotropic P.135 Table9-3

48

- Beta-Adrenoceptor Blocking Agents.
  - 為競爭拮抗 CA 作用於 β-receptor.
  - 在臨床可用於較中度高血壓 cardiac arrhythmia 及 angina pectoris.

propranolol (Inderal)

- 藥理作用:
  - 由於降低 Heart rate↓及C.O↓.∴.B.P. ↓
  - 服用初期 B.P. 影響不大,且會產生代償性 reflex 上升 P.V.R↑.(因C.O↓) .∴.B.P. ↓是服用一段時間後才產生。
  - 服用 propranolol , metoprolol 會產生 plasma volume↓ venous return↓及 plasma renin activity↓(vasodilator 及 α-blocker 會使 renin↑)
  - 又會使 cardiac oxygen consumption↓

49

註:

- β1 receptor Heart:
  - chronotropic (rate) ↑inotropic (force) ↑ conduction velocity↑ renin releace↑
- β2 receptor
  - 呼吸道,子宮,血管平滑肌relaxation↑
- (2) Mechanism
  - 使 C.O↓ P.V.R↓
  - 使 plasma renin activity↓, renin 是從 kidney 之 juxtaglomerular cell 所釋放出來,其釋放受到 CA (mediated by β1 receptor) 的影響, propranolol 會拮抗 CA'S effect. .∴. 會減少 renin release.
  - 但並非所有之β-bloker 均能使 renin↓, 如 pindolol 能 B.P↓但 renin 不降.
- (3) Clinical uses:
  - 輕、中度高血壓 p't 30%會降低.
  - 臨床上 β-blocker thiazide vasodilator 有80% p't 會降低
  - 因 vasodilator 會使 Cardiac sti↑, β-blocker 能使降之.
  - 初期使用β-blocker 會使 P.V.R↑, Vasodilator 能降之
  - 長期可使用於 angina pectoris , arrhythmia
- (4) 吸收：propranolol half-life 3-5hr，生物有效利用率25%

50

- (5) contraindications:
  - Cardiac failure p't 不能用
    - 因β-blocker 會減少交感神經對心臟之sti,而減低compensatory mechanism,使 failure 更惡化。
  - Asthma或慢性肺阻塞 p't 亦不能用
    - 因支氣管平滑肌由於β2-receptor 而 relax, ∴β-blocker 會產生 bronchoconstriction.因此要選用β1blocker(metoprolol, Atenolol) β1-作用在heart. β2-作用在respiratory system.
  - Mask 低血糖症狀(出汗,心跳加快)
    - 因$\beta_2$receptor sti→glycogenolysis→血中glucose↑

    ∴β-blocker能block glycogenolysis,能促進 insulin 之降血糖作用,且 mask 低血糖症狀.
  - 其他副作用有
    - hallucination , nightmares , insomnia , depression
  - 不能立即停藥,會有 withdrawal syndrome (心跳↑,b.p↑,心肌梗塞)
    - 其原因可能是βreceptor 之 up-regulation 或 supersensitivity.

51

- (6) 製劑:
  - Acebutolol (sectral) oral 200,400 mg capsules.本品為β_1 selective antagonist，但亦是partial agonist activity
  - Pindolol (visken) oral 5,10 mg tablets.
  - Penbutolol (Levatol) oral 20mg tab.
  - 皆由於 P.V.R↓,對於仰制 C.O 及 heart rate 較小.

∴對於心臟衰竭,brady arrhythmia 或末梢血管疾病患者可使用。

52

(6) 製劑:

- Metoprolol (Lopressor) oral 50.100mg tab.
- Atenolol (Tenormin) oral 25,50mg tab.半衰期6 hr 一天一次.為選擇性β1 blocker(心臟)對 β1 與 propranolol 相當，但對β2的阻斷強度低於 propranolol 50-100倍.

∴使用於氣喘,糖尿病的高血壓患者.

53

(6) 製劑:

- Labetalol (Normodyne)(oral 100.200 mg tab,5 mg/ml injection)
- 由四種同分異構物(isomer)所組成之消旋混合物 (racemic mixture):
- 其中二種(S.S 及 R.S 型)不具活性, 而 S.R 是 α-blocker R.R 是 β-blocker
- 口服後β與α阻斷作用比率是 3:1 其降血壓是經由 α-blockade 而降低全身血管阻力,且對 C.O 及 H.R 無明顯影響. 易產生姿態性低血壓

∴臨床上用於嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 及高血壓急救。

54

- Esmolol (BreviBlock) 10,250 mg/ml inj.
  - 為選擇性β1 blocker 快速被紅血球細胞 esterase 水解而代謝,其半衰期 9-10分.
  - 臨床上以 intravenous infusion (loading dose 0.5-1mg/kg) ，開始以 50-150 mcg/kg/min.每5分鐘可以 300mcg/kg/min. 可以達到所希望之治療效果，可使用於手術中或手術後高血壓急救，尤其是高血壓患者同時又有 tachycardia.

55

α blocker

(1) Phenoxybenzamine, phentolamine (α_1 α_2 blocker)

- 藥理作用:
  - α-blocker 會減少 systemic 及 pulmonary resistance↓而降低血壓
  - 因通常以 sympathetic tone 高的話, α-blocker 能使血管阻力 resistance↓及血流增加 (blood flow↑) ∴B.P. ↓.
  - α-blocker 較不作用於 cerebral blood flow
  - Phenoxybenzamine, phentolamine 會反射性增加 heart rate↑contractile force↑plasma renin activity↑這些作用和 direting vasodilator 相似，但無藥理作用不同
    - directing vasodilator 作用於動脈較顯著，作用於靜脈較不顯著.
    - α-blocker 是防止動、靜脈之 vasoconstriction.
    - 因α-blocker使靜脈擴張：會產生postural hypotension 及reflex tachycardia

56

- Mechanism and sites of acton
  - Phenoxybenzamine 及phentolamine 之 hemodynamic effect 為防止CA作用於vascular smooth muscle 之α receptor, 即能阻止其產生血管收縮。

57

- Clinical uses：
  - 由於會產生postural hypotension及口服不穩定

  ∴不能使用於primary hypertension.
  - 對於secondary hypertension之CA-secreting tumor (即pheochromocytoma)於開刀前可使用數星期。
- 製劑：
  - Phenoxybenzamine HCL N.F.
    - (Dibenzyline) 10mg tab
  - Phentolamine HCL N.F.
    - (Regitine) 50mg tab

58

(2) Prazosin (α_1-blocker)

- 藥理作用：
  - 能relaxation of vascular smooth muscle而使用於降血壓劑。
  - 此作用與vasodilator (hydralazine)相似。
  - 但prazosin之hemodynamic effect不同於vasodilator, phenoxybenzamine及phentolamine.
  - Vasodilator作用於動脈較顯著
    - Phenoxybenzamine, phentolamine防止動、靜脈之血管收縮
    - prazosin對動、靜脈為selectively blocking α_1 receptor(對靜脈平滑肌作用較輕)

    ∴發生 postural hypotension較少。
  - 又vasodilator及phenoxybenzamine, phentolamine會產生：H.R↑ contractile force↑ renin↑，但prazosin長期服用較少發生。

59

- Mechanism and sites of action.
  - Prazosin 與α-blocker之不同作用機轉在於：effector tissue(postsynaptic α1-receptor)或adrenergic nerve(presynaptic α2-receptor)而加以區別。
  - 通常presynaptic α-receptor對於norepinephrine release 之調節擔任重要角色。當NE作用於pre-α receptor上之nerve時，因receptor activity↑

  ∴會自己限制release出來(negative feedback)

60

- 吸收
  - prazosin Half-life 3-4h.生物有效利用率 70%.
- Clinical uses
  - 可單獨使用於輕或中度高血壓。
  - 如中或嚴重高血壓常與 thiazide 或 propranolol 併用。
  - 本品不影響 blood uric acid或 glucose。
  - ∴可使用於 diabetes or gout 高血壓 p't。
  - 可用於合併高血壓及良性攝護腺肥大(concurrent hypertension and benign prostatic hyperplasia) 。
- Toxicity:
  - Postural hypotension較不顯著。但有 dizziness 及 light-headache。

61

- Preparations:
  - Prazosin(Minipress)
    - Oral:1,2,5 mg cap0.5~1 mg t.i.d 幾天後，每天3~20 mg(維持量)分次服用。
  - Doxazosin(cardura, Doxan)
    - Oral:1,2,4,8 mg tab.
  - Terazosin(Hytrin)前列腺肥大排尿不易的高血壓病人，宜使用之降血壓藥物(selective alpha 1 antagonist)
    - Oral: 1,2,5,10 mg cap.tab.
  - Tamsulosin (Flomax)：α_{1A} antagonist, 可抑制 prostate smooth muscle之收縮, $t_{1/2}$ 9-15 hr.

註：α_1 blocker (prazosin)與vasodilator(Hydralazine)作用相似，使血管平滑肌relax,B.P.↓兩者不能合併,B.P.下降嚴重

62

III.Vasodilators

一、藥理作用

- 本類藥品為直接使平滑肌鬆弛與adrenoceptor, cholinoceptor, histamine receptor無關。
- 本類藥品可使用於primary hypertension.因本態性高血壓之特性，即由於：增加total peripheral vascular resistance↑，而vasodilator會使resistance↓，因而調整不正常之hemodynamic所產生之高血壓。
- 本品不會抑制交感神經。

∴不會有orthostatic hypotension及impotence.

63

- 大部份vasodilators為relax arterial smooth muscle.對靜脈影響較小。

∴減少postural hypotension之發生。

- 因血管擴張，B.P.↓，而reflex產生sympathetic nervous activity↑→引起heart rate↑ C.O↑

∵增加C.O↑

∴會抵銷其降血壓之作用

- 另外，由於reflex交感神經↑，除了增加 heart rate↑，亦會增加myocardial oxygen需要量

∴本品會傷害coronary insufficiency p't.

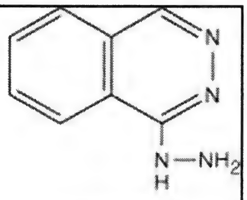
- 又本品亦會使plasma renin activity↑(hyperreninemia)
  - Angiotension↑(使末梢血管阻力↑)
  - 血管收縮(因aldosterone↑，Na^+ retention，fluid volume↑)
  - B.P. ↑

64

- 製劑
  - Hydralazine HCl (Apresoline)
  - Minoxidil (Loniten)
    - ← 口服長期給藥 門診病人
  - Diazoxide (Hyperstat)
  - Nitroprusside (Nipride)
    - ← i.v. 急救用
  - Calcium channel blocker (Amlodipine Norvasc)
  - Nitrate
    - ← angina

65

(一)Hydralazine (Apresoline)



Hydralazine

- 藥理作用
  - 本品擴張動脈，不會擴張靜脈。
  - 降血壓作用會產生藥效漸減性(tachyphylaxis)
  - 但本品與其他降血壓藥併用，對於severe hypertension 特別有效。(與Amyl Nitrite並用治療高血壓及heart failure)
  - 使用本品由於會產生cardiovascular reflex↑，又不影響venous capacitance.

  ∴不會發生postural hypotension.
  - 又本品會使C.O↑， renin↑， salt, water retention↑

  ∴臨床上很少單獨使用

66

- Pharmacokinetics and dosage
  - 半衰期 1.5~3 hr
  - 生物有效利用率 25%
  - 使用劑量以不產生lupus erythematosus-like syndrome為原則。
  - 本品主要代謝是經由ring hydroxylation 及N-acetylation.
  - 因代謝N-acetylation，必須依靠N-acetyltransferase之活性。有些種族是屬於slow acetylator.

  ∴本品在血中濃度即上升，其治療及毒性亦上升。
  - 又病人如有renal failure時，本品在血中半衰期即增加4-5倍，其抗高血壓作用及毒性亦增強。

67

- Clinical uses
  - 使用於中度/嚴重度高血壓。
  - 常與diuretics(減少Na^+ retention) 、propranolol(減低cardiac sti 及hyperreninemia)配合使用。

    即 P.V.R ↓---hydralazine

    plasma volume ↓---diuretics

    C.O ↓---propranolol.
  - 常用量 10mg ，一天四次→使用2-4天再增加 25mg ，一天四次→第一週
  - 以後可以增加至 50mg ，一天四次。

68

- Toxicity
  - 皆由於vasodilation而reflex產生hemodynamic changes所引起(headache, flushing, nausea, anorexia, palpitation(心悸), sweating, nasal congestion)
  - 更嚴重者會發生myocardial ischemia及heart failure.當與propranolol併用時，即可減輕。
  - 如每天400mg或更大劑量長期使用，會發生：rheumatoidlike state.其症狀有關節痛、肌肉痛、皮膚紅腫及發燒，類似lupus erythematosus.發生率有10-20%.若200(mg/day)即少發生。

69

- Preparation：
  - Hydralazine HCl (Apresoline)
  - Apresoline-Esidrex (Hydrochlorothiazide)
  - Dralserp-(Hydralazine-reserpine)
  - Ser-Ap-Es (Reserpine-Apresoline-thiazide)
  - Serpasil-Apresoline No.1 (Hydralazine 25mg,reserpine 0.1mg)
  - Serpasil-Apresoline No.2 (Hydralazine 50mg,reserpine 0.2mg)

70

(二)Minoxidil

- 藥理作用：
  - 口服強力vasodilator
  - 其hemodynamic effect與hydrazine相似。但降低P.V.R↓較強。擴張動脈，不影響靜脈，亦不抑制交感神經。
  - ∴不會發生orthostasis(起立性低血壓)
  - 本品亦不影響renal blood flow, glomerular filtration rate
  - 本品與Hydralazine一樣會使C.O↑， renin↑， salt, water retention↑
  - ∴單獨使用，其療效會降低，因此要三合劑使用。

71

- Mechanism and sites of action
  - 其降血壓機轉是藉由minoxidil sulfate之活性代謝物，打開血管平滑肌細胞膜上之potassium channels,增加K^+穿透性，使細胞膜在靜止電位(resting potential)能安定，因此不會收縮。
- Pharmacokinetics
  - half-life 4hr 生物有效利用率90%
  - 服用2hr即產生降血壓，作用可持續12hr；有些人可達24hr.
  - ∴一天只能服用1or2次
  - 本品之therapeutic half-life比plasma half-life長。
  - 其理由與hydralazine一樣，因本品accumulation在arterial wall上。
  - 又本品主要經由肝代謝，僅少部分由腎排出，其主要代謝物為glucuronide conjugate.
  - ∴腎衰竭病人，使用本品不會堆積。

72

- Clinical uses
  - 使用於可能危害生命之重度高血壓病人。
  - 對於腎衰竭併有嚴重度高血壓病人，使用hydralazine無效時，可使用本品。
  - 腎功能不會影響本品之半衰期。
  - ∴chronic renal failure之高血壓病人，可以選用本品。
  - 與β-blockers 及diuretics併用。
- Toxicity
  - headache, nasal congestion, tachycardia, palpitation.
  - 對於婦人會有多毛症(hypertrichosis)
  - ∴可以用來治療禿頭(baldness)
- Preparation
  - Minoxidil (Lonitem)
  - oral：2, 5, 10 mg tab 2-10mg/day初劑量
40mg/day維持劑量
  - Topical (Rogaine) 2% lotion

73

(三) Diazoxide

- 藥理作用
  - 本品構造式與thiazide相似，但不具有利尿作用。
  - 本品是有效且作用長的動脈擴張注射劑，可適用於急症高血壓。
  - 注射本品會快速使全身血管阻力及平均動脈血壓下降↓，但會引起tachycardia及C.O.↑。
- mechanism
  - 本品之作用機轉是藉由打開potassium channel及穩定靜止狀態的membrane potential以防止血管平滑肌的收縮。

74

- Pharmacokinetics
  - 半衰期約24 hr
  - i.v.使用於高血壓急救，於3-5分發生降血壓作用。duration 4-12 hr.
  - 以infusion緩慢注射亦會產生降血壓作用。
  - 經由肝及腎代謝。
- Clinical uses
  - 使用於高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)，即懷孕時的毒血症(eclampsia toxemia)
  - 通常成人5mg/kg
  - 使用於可能危害生命之高血壓病人(i.v.)
  - 對於coronary insufficiency p't需併用propranolol以降低心臟作功(因diazoxide產生反射性交感神經↑)，但diazoxide dose要↓。
  - 又diazoxide會產生direct antinatriuretic action
  - ∴有Na^+, water retention
  - ∴diazoxide要配合利尿劑

75

- Toxicity
  - 由於很少使用於長期治療
  - ∴慢性毒性作用很少發生。
  - 若注射太快會突然發生myocardial ischemia
  - 又會產生Na^+, water retention.
  - ∴配合使用propranolol及diuretics.
  - 本品由於會抑制insulin release(可能在beta細胞膜上打開鉀離子通道).
  - ∴會產生hyperglycemia，故使用本品要測glucose level.
  - 當使用本品治療妊振毒血症(toxemia：孕後，突然撲倒，昏迷不省人事，抽搐，子癲症)，因本品會產生子宮平滑肌鬆弛.
  - ∴會影響產程的進度(labor to stop)
  - ∴需併用oxytoxin
- prepartion
  - Doiazoxide (Hyperstat i.v.)
  - 15mg/ml ampule
  - oral ： 50mg capsule.

76

(四)Sodium Nitroprusside

- 藥理作用
  - 本品是強效注射劑血管擴張劑。
  - 可擴張動、靜脈血管

  ∴P.V.R.↓及venous return to the heart↓
  - 本品不會抑制交感神經reflex.

  ∴H.R.會↑.
  - 本品對腎血流量不受影響，但血中renin activity會↑(與一般vasodilator一樣)。

其化學構造式包括有：
- Iron coordination complex
- 為hydrated nitrosylpentacyanoferrate compound
- 帶有負電，製劑需要有兩個sodium irons

77

- mechanism
  - 因本品具有nitroso moiety一部分，活化guanylyl cyclase, 可經由釋放nitric oxide或直接刺激酵素，導致細胞內cGMP↑，而使血管平滑肌鬆弛。
  - 本品為強力直接血管擴張劑。

  ∴不管是何種原因所引起之高血壓，本品均能使B.P.↓
  - 本品作用與nitrite, nitrate相似→即使平滑肌relax
  - 但與nitrite不同者，即本品有全身作用，亦不發生tolerance.
- Pharmacokinetics
  - 本品由肝代謝，產生thiocyanate→由腎排出
  - 本品降血壓快，在停藥之後1-10分其作用就消失。
  - 本品sensitive to light要protected against light.

  ∴要在給藥前才配製，並以不透光的箔覆蓋，數個小時之後即應更換注射液。

78

- Clinical uses
  - 使用於高血壓急症危機之急救(hypertensive crisis)
  - 可使用於：
  - 嚴重高血壓具有：acute myocardial infarction或left ventricular failure之急救。
  - 因本品減少心臟作功之
    - preload↓(由於venodilation)；及
    - afterload↓(由於arteriolar dilation)
    - 因此可以改善ventricular performance.

    ∴有時候病人只有難醫治心臟衰竭而無高血壓時，亦可使用本品
  - 臨床上開始從0.5mcg/kg/min i.v.開始，可增加至10 mcg/kg/min i.v.

79

- Toxicity
  - 如連用幾天，由於cyanide蓄積，會導致metabolic acidosis, arrhythmia, excessive hypotension(噁心、嘔吐、頭痛)，甚至死亡。
  - thiocyanate intoxication (delirium,psychosis,抽搐 hypothyroidism)→死亡
  - 可給sod. thiosulfate提供sulfur幫助cyanide代謝。
  - 或hydroxocobalamin與cyanide結合形成無毒之cyanocobalamin，此二者可做為nitroprusside之cyanide解毒劑。
  - 血中thiocyanate大於10mg/dl即為中毒。
- preparation
  - nitroprusside(Nitropress) (Nipride)
  - parenteral: 50 mg/vial

80

(五) Fenoldopam (D_1 agonist)

- 是近年上市之週邊小動脈擴張劑。
- 用於高血壓急症或手術後高血壓。
- 主要作用是 dopamine D_1 receptor agonist,可使用周邊動脈擴張。
- 由 i.v. infusion
- 初dose 0.1 mcg/kg/min,每15~20分慢慢增加dose,最大dose 1.6 mcg/kg/min。
- 本品主要副作用是:
  - tachycardia, headache, flushing.
- 本品另會增加眼壓

∴glaucoma 病人應避免使用。

81

(六) Calcium channel blockers

- 藥理作用及作用機轉:
  - 本品因仰制Ca^{++}流入平滑肌細胞。

    ∴PR↓, B.P.↓
  - 可用於心絞痛、心律不整、降血壓。
  - 本類藥品有verapamil, diltiazem及dihydropyridine類 (amlodipine, felodipine, nicardipine, nifedipine,...)
  - nifedipine及其他dihydropyridine對血管擴張較具選擇性。
  - verapamil, diltiazem對心臟較具有選擇性抑制作用。

    ∴給予dihydropyridines-Amlodipine (Norvasc)會引起交感神經反射↑,而有輕微tachycardia,或C.O.↑之副作用。
  - Verapamil會抑制心臟而使H.R↓及C.O↓

82

- preparation
  - Amlodipine (Norvasc) oral：2.5,5,10mg tablet.
  - felodipine (Plendil)
    oral extended-release 2.5,5,10mg tablet.
  - Nicardipine (Cardene)
    oral：20,30 capsule
    oral sustained-release (Cardene SR) 30,mg
  - Nifedipine (Adalat) unlabeled in hypertension
  - verapamil (Calan, Isoptin) oral 40 mg

  註：(1) Nimodipine 因脂溶性高，最適用於腦部血管relax
  (2) Ca^{++} blocker (verapamil)+β blocker (metoprolol, block $\beta_1>\beta_2$)應小心，pt'如有heart failure或 A-V node傳導不正常時，應小心

83

IV. Inhibitors of angiotensin

- Renin-angiotensin-aldosterone至少在某些essential hypertension病人扮演重要角色。
- 其作用機轉：

  →當Kidney cortex受到下列因素刺激：
  - 腎動脈壓降低
  - 交感神經stimulation
  - 在遠端腎小管減少鈉的輸送或鈉濃度增加

  →renin release
  →renin可以將 Angiotensinogen→Angiotensin I (10個無活性 decapeptide)
  →受到腎臟內皮血管收縮素轉換酵素(ACE)
  → Angiotensin II (8個具有動脈收縮octapeptide,血管收縮,鈉滯留)
  → Angiotensin III
  → Ang II, Ang III→Adrenal→Aldosterone ↑

84

一、Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

(一)Captopril：抑制ACE(又稱Kininase II)→即

- 作用機轉
  - 抑制Angiotensin I水解成Angiotensin II，又會使bradykinin不活性。
  - ∴其作用機轉是：
    - 抑制renin-angiotensin system↓
    - stimulation KalliKrein-Kinin system ↑

85

- Captopril藥理作用：
  - 本品是減少PVR↓， B.P.↓
  - 對C.O、H.R無影響

  ∴不會引起交感神經↑ ，可以用在ischemic heart disease.
  - 本品最不會引起reflex tachycardia之原因是baroreceptor downward reset (向下調整)或促進副交感神經活性↑(不會使缺血性心臟病情加重)

86

- Captopril藥理作用：
  - 本品可用於chronic Kidney disease.(因可穩定腎功能)，也可用於diabetes(即使B.P.沒有高)
  - ∵可以改善腎臟血流動力，由於降低腎絲球流出小動脈的阻力及減少腎絲球內微血管的阻力。
  - ACE inhibitor又可用於heart failure, after myocardial infarction亦有效。
  - 本品最近證明可以減少diabetes病人cardiovascular risk之發生率。
- Pharmacokinetics and dosage
  - captopril half-life 2.2 hr，生物有效利用率65%，每天50-70mg

87

- Captopril Toxicity：
  - 病人使用利尿劑，限鈉或GI fluid loss，給予本品時會產生severe hypotension.
  - 發生急性腎衰竭(尤其是兩側腎動脈stenosis或單側腎動脈狹窄的病人)
  - hyperKalemia，有時併發哮喘(wheezing)及angioedema. (可能與bradyKinin 及substance P之增加有關，如Enalapril)
  - dry cough：因為抑制converting enzyme，使bradykinin的代謝受阻，而產生咳嗽或血管性水腫(angioedema)的副作用
  - 禁止懷孕第二、三期的婦女使用，因會造成：胎兒低血壓、無尿、腎衰竭，甚至發生畸胎或死亡。

88

- Captopril Toxicity：
  - 對於腎功能不全者會造成嗜中性白血球減少症(neutropenia)及蛋白尿(proteinuria)
  - 較輕微副作用：味覺改變、過敏性皮膚紅疹、drug fever
  - 與potassium-sparing diuretics併用→hyperkalemia
  - nonsteroidal anti-inflammatory drugs會干擾本品之降血壓效果，因會block bradykinin-mediated vasodilation，此作用一部分受prostaglandin-mediated有關。
  - 本品會產生false positive test for acetone in urine.

89

- preparations：
  - captopril (capoten) oral：12.5,25,50,100 mg tab.
  - Enalapril (vasotec) oral：2.5,5,10,20 mg tab
    parenteral (Enalaprilat) 1.25 mg/ml i.v.
    - 本品會引起血管神經性水腫angioneurotic edema，與bradykinin及Substance P之增加有關
    - i.v. Enalaprilat (Enalapril為其水解活性代謝物) 用於抑制因 renin 釋放所引起之急性高血壓急救用
  - Lisinopril (Zestril)：降血壓及改善蛋白尿

90

二、Angiotensin Receptor-Blocking Agents

- 藥理作用及作用機轉
  - Losartan 及Valsartan是第一個上市angiotensin II type I (AT_1) receptor blocker.
  - 本品不影響bradykinin metabolism ，因此比ACE inhibitor更選擇性阻斷angiotensin作用，且完全抑制angiotensin作用。
  - 可用於heart failure及Chronic Kidney disease.
- preparation：
  - Losartan (Cozaar)
    oral：25,50,100 mg tab.
  - Candesartan (Atacand)
    oral：4,8,16,32 mg tab.
  - Valsartan (Diovan)
    oral：40,80,160,320 mg tab.

91

三、Renin Inhibitor

- Aliskirin (Tekturna)
  - oral：150, 300 mg tab.
  - 抑制renin酵素活性
  - 降低angiotensin I and II及aldosterone.
  - Enalaprilate i.v. (ACE inhibitor)用於抑制因renin釋放所引起之急性高血壓，急救用
  - 毒性：
    - hyperkalemia, renal impairment.
    - potential teratogen(畸胎)

92

V Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitor

- 影響周邊之交感神經(peripheral adrenergic nerve)，使NE大量↑
→產生一種回饋抑制及抑制 tyrosine hydroxylase 。
→而影響了NE之合成。
- 抑制 MAO，使DA↑
→產生 false transmitter
→佔據了 NE 之 storage site 。
- 毒性大
  - 肝細胞退化(hepatocellular degeneration)
  - 血液惡性病(blood dyscrasia)
  - 眼萎縮(optic atrophy)
  - 尿滯留(fluid retention)
- 製劑
  - pargyline(Eutonyl) 25~50 mg/day P.O.
  - onset 慢，3星期才發生作用。

- 中醫對高血壓的看法
  - (1)如收縮壓190mmHg以上 舒張壓115mmHg以上 (即嚴重性高血壓)
    [只用中醫藥治療無法充分得到降血壓效果]
  - (2)高血壓患者大多是陽實證、陰虛證者較少
  - (3)陽實證用:防風通聖散、葛根湯、黃連解毒湯、三黃瀉心湯、桃仁承氣湯、桂枝茯苓丸、大柴胡湯、柴胡加龍骨牡蠣湯
- 陰虛證用:七物降下湯、八味丸、真武湯
- 中間證用:鈎藤散

- 治療高血壓西藥之副作用
  - Aspirin於低Dose可預防中風，易有胃潰瘍，不可逆抑制COX，且不可與活血化瘀中藥併用。
  - 長期服用利尿劑、血管擴張劑、鈣拮抗劑等之副作用有：電解質不平衡、虛弱、胃腸障礙、肝功能失常、陽萎、月經不規則、視力模糊、男子不能射精。

95

- 中藥治療高血壓
  1. 木防己湯：心下部膨滿、動悸、短氣、口渴、浮腫、尿少者。
  2. 炙甘草湯：脈結滯、不整脈、伴有便秘者。
  3. 柴胡加龍骨牡蠣湯：胸內苦悶、不眠、不安者。
  4. 大柴胡湯：胸脇苦滿、壓痛、便秘、耳鳴者。
  5. 防風通聖散：肥滿體質、中風者。
  6. 八味丸：口渴、皮膚枯燥、夜間多尿、下肢浮腫、老人高血壓者。

96

7.苓桂朮甘湯：頭痛、眩暈、動悸者。

8.三黃瀉心湯：臉紅、上逆、便秘、不眠、不安者。

9.升高血壓中藥：麻黃、巴戟天、肉蓯蓉

10.降血壓中藥：葛根、黃芩、黃連、梔子、天麻、玉竹(降血壓，但升高血糖)、黃連解毒湯、天麻鈎藤飲

97

大黃主要有效成分

- 1.游離型蒽醌(Anthraquinone)3.5~5.0%：
  - 大黃酚(chrysophanol)、大黃素(emodin)、大黃素甲醚(physcion)、蘆薈大黃素(aloe- emodin)、大黃酸(rhein).
- 2.配糖型蒽醌：雙蒽酮苷(Dianthrone glycoside)類有
  - 番瀉苷(sennoside A~F)
- 3.Tannin

98

大黃之藥理作用

- 瀉下作用：
  - 瀉下的有效成分為配糖型蒽醌類(雙蒽酮苷 Dianthrone glycoside)，特別是番瀉苷A(sennoside A)作用強烈，番瀉苷B、C、D也具有較強的瀉下作用。
  - 臨床上用於治療便秘，過去曾一度認為大黃素(emodin)是大黃的主要致瀉成分，現已予否定。游離的蒽醌類衍生物(anthraquinone)如大黃素、大黃酸(rhein)，以前認為是刺激大腸運動，引起瀉下的直接因素。但它在通過消化道時，易被破壞而失效。早年已發現，即使口服100mg大黃素或大黃酸，也無瀉下效力。

99

- 配糖型蒽醌類(Dianthrone glycoside)中的糖苷本身雖無瀉下效力，但能保護蒽酮苷類dianthrone 在胃內不被水解和氧化而能運輸至大腸。
  - 如 sennoside A在脫去糖苷後，其至瀉活性喪失2/3，如再進一步被氧化，則全部失效。
- 因此，只有配糖型的蒽醌類即雙蒽酮苷(Dianthrone Anthraglycoside)才有致瀉作用。

100

- 由此可以理解，中醫以大黃用於攻下時，用生大黃而不用制大黃，且不宜久煎。
- 依臨床報告：
  - 服用生大黃1分，其功效相當於熟大黃1錢煎劑。此係熟大黃在炮炙過程中蒽苷(Anthraglycoside)被水解、氧化而失效。
- 根據大黃炮炙前後有效成份的變化顯示
  - 熟大黃中之蒽苷含量減失一半以上。
- 大黃內含有鞣質，因此小劑量大黃不僅不起瀉下作用，且成收斂作用；又服用大黃停藥後，偶亦會出現繼發性便秘。

101

高血壓論文

1. Studies on the "San-Huang-Hsieh-Hsin-Tang" in the treatment of essential hypertension. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. (1984)
2. Effects of san-huang-hsieh-hsin-tang on sympathetic activity, plasma renin, and plasma aldosterone. Clin Ther.(1985)

102

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

1. Vasodilators
   - Sodium nitroprusside
     parenteral 50 mg/vial
   - Fenoldopam
     parenteral 10 mg/ml for iv infusion
   - Diazoxide (Hyperstat IV)
     parenteral 15 mg/ml ampule
   - Hydralazine (Apresoline)
     parenteral 20 mg/ml for injection

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

2. β-blockers
   - Labetalol
     parenteral 5 mg/ml for injection
   - Esmolol
     parenteral 10, 250 mg/ml for injection手術中或手術後高血壓之處置

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

3. Calcium channel blockers
   - Diltiazem
     parenteral 5 mg/ml for injection
   - Nicardipine
     parenteral (Cardene i.v.) 0.1, 2.5 mg/ml for injection

臨床高血壓急救
Treatment of Hypertensive Emergencies

4. Diuretics
   - Furosemide (Lasix)
     parenteral 10 mg/ml for I.M. or I.V. injection
     預防當使用強力Vasodilators引起volume expansion時使用之。